

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 63033324 A

(43) Date of publication of application: 13.02.88

(51) Int. Cl.

A61K 9/48
 // A61K 31/165
 A61K 31/165
 A61K 31/165

(21) Application number: 61155087

(22) Date of filing: 03.07.86

(71) Applicant: ZERIA SHINYAKU KOGYO KK

(72) Inventor: HAKADA TOORU
 HIRANO HIROYUKI
 SATO HIROSHI
 IJIMA MASAO

(54) COMPOSITION FOR FILLING IN SOFT CAPSULE

(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain the titled composition having improved fluidity and utilization of active component, by compounding a sorbitan fatty acid ester and a polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester into an oily base containing dispersed active component hardly soluble in an oily solvent.

CONSTITUTION: An active component hardly soluble in an oily solvent, especially acetaminophen or acetaminophen preparation useful as an antipyretic, analgesic and anti-inflammatory agent is uniformly

dispersed in an oily base in suspended state to obtain a composition for filling in a soft capsule. In the above process, the base is compounded with (A) a sorbitan fatty acid ester, especially sesquileic acid sorbitan ester, (B) a poly-oxyethylene sorbitan fatty acid ester, especially polysorbate 80 and, if necessary, (C) a wax. The fluidity of the composition can be improved, an agent containing said active component at high concentration can be prepared and the utilization of the active component can be improved by the increase of the solubility of the active component in digestive tracts.

COPYRIGHT: (C)1988,JPO&Japio

63-33324

In addition, if a soft capsule having the composition according to the present invention filled therein is orally administered to a patient, the solubility of the active components is not decreased in the digestive tract, and hence, the bio-availability of the active components is not degraded.

[Examples]

Next, the present invention will be described below with reference to specific examples. However, it is to be understood that the scope of the present invention is by no means limited by these examples.

[Example 1]

acetaminophen	25.0 g
sorbitan fatty acid ester	2.5
polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester	0.5
safflower oil	22.0

A composition for filling in a soft capsule was prepared by dispersing acetaminophen uniformly in the base substances included in the above list.

[Example 2]

acetaminophen	25.0 g
sorbitan fatty acid ester	2.5
polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester	0.5
beeswax	0.5
safflower oil	21.5

A composition for filling in a soft capsule was prepared by heating the base substances in the above list beforehand to dissolve beeswax and then dispersing acetaminophen uniformly in the base substances.

[Example 3]

acetaminophen	12.0 g
ethenzamide	14.4

caffeine anhydride	3.6
sorbitan fatty acid ester	2.0
polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester	0.5
medium chain fatty acid tri-glycerol	17.5

A composition for filling in a soft capsule was prepared by successively dispersing acetaminophen, ethenzamide, and caffeine anhydride uniformly in the base substances in the above list.

[Example 4]

acetaminophen	12.0 g
ethenzamide	14.4
caffeine anhydride	3.6
sorbitan fatty acid ester	2.0
polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester	0.5
beeswax	0.5
safflower oil	17.0

A composition for filling in a soft capsule was prepared by heating the base substances in the above list beforehand to dissolve the beeswax and then successively dispersing acetaminophen, ethenzamide, and caffeine anhydride uniformly in the base substances.

[Example 5]

acetaminophen	20.0 g
chlorpheniramine maleate	0.2
dihydrocodeine phosphate	0.3
dl-methylephedrine hydrochloride	0.6
caffeine anhydride	0.7
sorbitan fatty acid ester	2.2
polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester	0.5
Carnauba wax	0.8
medium chain fatty acid tri-glycerol	24.7

A composition for filling in a soft capsule was prepared by heating the base substances in the above list beforehand to dissolve the Carnauba wax and then successively dispersing acetaminophen, chlorpheniramine maleate, dihydrocodeine

phosphate, dl-methylephedrine hydrochloride, and caffeine anhydride uniformly in the base substances.

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-33324

⑬ Int.Cl.⁴
A 61 K 9/48
// A 61 K 31/165

識別記号

AAG
AAH
ABE

庁内整理番号

E-6742-4C
7330-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)2月13日

審査請求 未請求 発明の数 2 (全5頁)

⑮ 発明の名称 軟カプセル充填用組成物

⑯ 特 願 昭61-155087

⑰ 出 願 昭61(1986)7月3日

⑱ 発 明 者 基 田 透 埼玉県上尾市浅間台3-18-3-2-301
⑱ 発 明 者 平 野 弘 之 埼玉県東松山市若松町2丁目3番地24号 若松ハイツ201号室
⑱ 発 明 者 佐 藤 宏 埼玉県大宮市指扇654-2
⑱ 発 明 者 飯 島 昌 夫 東京都杉並区桃井1丁目13番地3号
⑰ 出 願 人 ゼリア新薬工業株式会社 東京都中央区日本橋小舟町10番地11号

明 細 書

1. 発明の名称

軟カプセル充填用組成物

2. 特許請求の範囲

- 1) 油性溶剤にソルビタン脂肪酸エステルと、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを配合してなる基剤に、活性成分を均一に分散してなる軟カプセル充填用組成物。
- 2) 油性溶剤に、ソルビタン脂肪酸エステルと、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル及びワックス類を配合してなる基剤に活性成分を均一に分散してなる軟カプセル充填用組成物。
- 3) 活性成分が、アセトアミノフェン又はアセトアミノフェン配合剤である特許請求の範囲第1項記載の軟カプセル充填用組成物。
- 4) 活性成分が、アセトアミノフェン又はアセトアミノフェン配合剤である特許請求の範囲第2項記載の軟カプセル充填用組成物。

3. 詳細な説明

〔産業上の利用分野〕

本発明は、油性溶剤に難溶性の活性成分を分散した懸濁液である軟カプセル充填用組成物の流動性及び該活性成分の利用率の改善に関する。

〔従来の技術〕

軟カプセル剤は、一般に植物油あるいはトリ中鎖脂肪酸グリセライド等の油性溶剤を基剤とするが、これらの基剤に溶解しない活性成分を製剤化する場合、活性成分は分散状態で製剤化せざるを得ない。しかし、その配合量が多くなると、懸濁液の流動性の低下から、製剤化が困難となることが知られている。とくにアセトアミノフェンは、解熱、鎮痛消炎剤として単独又は他の活性成分との併用で使用され、かかる目的の場合、1回服用量が150～300mgと多く、通常の軟カプセル用基剤に溶解し難いため、流動性が悪く製剤化が困難であることが知られている。

このため、特開昭60-218318号公報には、アセトアミノフェン又は、アセトアミノフェン配合剤について、油性基剤に大豆レシチン、ホ

リオキシエチレン硬化ヒマシ油等の界面活性剤の配合により、流動性が改善され製剤化を容易にする軟カプセル充填用組成物について記載されている。

〔発明が解決しようとする問題点〕

上記の従来技術には問題点があり、実用上満足し得るものとは言い難い。すなわち、アセトアミノフェンのような非油溶性の活性成分が油性溶剤に懸濁された場合、流動性の低下と同時に、該活性成分は消化管での溶解性が低下し易いことが知られる。これは、活性成分粒子の表面に油性溶剤による被膜が形成され、活性成分の消化管での溶解速度が低下するものであると推測される。

したがって、理想的には軟カプセル製剤の製剤化に際し、活性成分を油性溶剤に懸濁状態で調製する必要がある場合、その充填用組成物の流動性の改善と同時に、消化管内での活性成分の溶解性、すなわち活性成分の利用率をも考慮する必要があることは明らかである。

〔問題を解決するための手段〕

キシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとの2種の界面活性剤の配合により、各々の単味の場合と比較して極めて懸濁液の流動性が改善され、さらにワックス類を添加することによって、その効果が促進されることを見出した。さらに驚くべきことには、こうして調製された組成物よりなる製剤は、その活性成分の利用率を低下しないことを見出した。

すなわち、本発明は油性基剤にソルビタン脂肪酸エステルと、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル及びワックス類を配合することにより、非油溶性の活性成分を分散した懸濁液の流動性及び該活性成分の利用率を改善する軟カプセル充填用組成物を供するものである。

本発明において、ソルビタン脂肪酸エステルとしてはセスキオレイン酸ソルビタンエステルが好ましく、その配合量は軟カプセル充填用組成物の1～20重量%が好ましい。

ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルとしては、特にポリソルベート80が好ましく、

本発明者らは、前記目的を達成する手段を種々検討した結果、油性基剤にソルビタン脂肪酸エステルと、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステルを配合することにより、懸濁状態でありながら、高濃度に活性成分を配合した製剤を調製することが可能であることを見出し、さらに本組成物にワックス類を配合することによって、その効果が増強され、かつ活性成分の利用率をも低下しないことを見出し、本発明を完成した。

一般に、油性基剤に不溶性の活性成分を分散して軟カプセル製剤とする場合、ソルビタン脂肪酸エステルあるいは、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル単味、又は他の界面活性剤の配合であってもある程度は、その流動性を改善することは可能であることは知られている。しかし、これら単味の界面活性剤の配合では、充填用組成物の流動性の改善も不充分であり、かつ活性成分の消化管への溶解性が低く、利用率が低下するという欠点があった。

ところが、ソルビタン脂肪酸エステルとポリオ

その配合量は、軟カプセル充填用組成物の0.1～10重量%が好ましい。

ワックス類としては、経口剤に使用され得るものは何れも使用することができ、例えばミツロウ、サラシミツロウ、カルナバロウ、木ロウ、硬化油等が挙げられる。その配合量は、軟カプセル充填用組成物の0.1～10重量%が好ましい。

また、本発明に使用される油性基剤としては、通常軟カプセル充填用基剤として使用されるものは何れでも良く、例えばサフラワー油、ラッカセイ油、ダイズ油、トウモロコシ油等の植物油や、トリ中鎖脂肪酸グリセライド等が使用される。

本発明に適用される活性成分としては、油性溶剤に不溶で、懸濁状態で軟カプセル充填用組成物となし得るものであれば何れでも良いが、特にアセトアミノフェン又はアセトアミノフェン配合剤に適用が好ましい。このとき、アセトアミノフェン配合剤に配合される他の活性成分としては、例えばマレイン酸クロルフェニラミン、リン酸ジヒドロコデイン、ヒベンズ酸チベピジン、臭化水素

デキストロメトルフアン、塩酸メチルエフェドリン、アリルイソプロピルアセチル尿素、エテンザミド、無水カフェイン等が挙げられる。

本発明の軟カプセル用組成物を得るには、予め微粉砕した活性成分を当該基剤に分散させるか、あるいは当該基剤に活性成分を加えたのち、微細化する方法によって調製される。

〔作用〕

本発明で得られる軟カプセル充填用組成物は、活性成分の配合量が多く、かつ懸濁状態で調製する必要がある場合でも、その流動性が改善され、混濁化が可能となる。

さらに、本発明により得られた組成物を充填してなる軟カプセル剤が経口投与された場合、活性成分の消化管での溶解性は低下することなく、したがって、利用率も低下することはない。

〔実施例〕

以下、本発明の具体的な実施例を示すが、本発明はこれらに何ら限定されるものではない。

（実施例1）

無水カフェイン	3.6
ソルビタン脂肪酸エステル	2.0
ポリオキシエチレンソルビタン	
脂肪酸エステル	0.5
トリ中級脂肪酸グリセリン	17.5

上記組成中の基剤に、アセトアミノフェン、エテンザミド、無水カフェインを順次均一に分散せしめ、軟カプセル充填用組成物とした。

（実施例4）

アセトアミノフェン	12.0g
エテンザミド	14.4
無水カフェイン	3.6
ソルビタン脂肪酸エステル	2.0
ポリオキシエチレンソルビタン	
脂肪酸エステル	0.5
ミツロウ	0.5
サフラワー油	17.0

上記組成中の基剤をあらかじめ加温し、ミツロウを溶解したのち、アセトアミノフェン、エテンザミド、無水カフェインを順次均一に分散せしめ、

アセトアミノフェン	25.0g
ソルビタン脂肪酸エステル	2.5
ポリオキシエチレンソルビタン	
脂肪酸エステル	0.5
サフラワー油	22.0

上記組成中の基剤にアセトアミノフェンを均一に分散し、軟カプセル充填用組成物を調製した。

（実施例2）

アセトアミノフェン	25.0g
ソルビタン脂肪酸エステル	2.5
ポリオキシエチレンソルビタン	
脂肪酸エステル	0.5
ミツロウ	0.5
サフラワー油	21.5

上記組成中の基剤をあらかじめ加温し、ミツロウを溶解したのち、アセトアミノフェンを均一に分散し、軟カプセル充填用組成物を調製した。

（実施例3）

アセトアミノフェン	12.0g
エテンザミド	14.4

軟カプセル充填用組成物を調製した。

（実施例5）

アセトアミノフェン	20.0g
マレイン酸クロルフェニラミン	0.2
リン酸ジヒドロコデイン	0.3
d1-塩酸メチルエフェドリン	0.6
無水カフェイン	0.7
ソルビタン脂肪酸エステル	2.2
ポリオキシエチレンソルビタン	
脂肪酸エステル	0.5
カルナウバロウ	0.8
トリ中級脂肪酸グリセリン	24.7

上記組成中の基剤をあらかじめ加温し、カルナウバロウを溶解したのち、順次アセトアミノフェン以下無水カフェインまで均一に分散せしめ、軟カプセル充填用組成物を調製した。

〔発明の効果〕

比較例

本発明の組成物の比較例として、第1表にアセトアミノフェン配合の充填用組成物を調製した。

第1表

成 分	比 較 例	
	機 体 1	機 体 2
アセトアミノフェン	25.0g	25.0g
サフラワン油	25.0	20.0
ソルビタン脂肪酸エステル	-	5.0
合 計	50.0	50.0

(試験例1)

比較例の機体1及び2と、本発明の実施例1及び2の軟カプセル充填用組成物の流動性を評価し、その結果を第2表に示した。流動性は、良好(○)、一応流動性有り(△)、流動性なし(×)の3段階で評価した。

第2表

機 体	流動性の評価
比較例機体1	×
比較例機体2	△
本発明の実施例1	○
本発明の実施例2	○

第2表より、明らかに本発明の組成物の流動性は改善されており、製剤化が容易である。

(試験例2)

比較例機体2と、本発明の実施例2の軟カプセル充填用組成物からのアセトアミノフェンの試験液(日周第1液: pH1.2)への溶出を、坐剤放出試験器(TMS-103: 富山産業)を用いて比較した。

フラスコ内に400mlの試験液(pH1.2)を入れ、100rpmで攪拌し、37℃に加温する。次いでセルを組み立てミリポアフィルターを密着し、軟カプセル内容物1gを入れ液に浸し、さらに5mlの試験液(pH1.2)を加える。内相と放出相の液面を一致せしめ、直ちにフィルターから1~2mmの位置に50rpmの回転をセル内に加える。

放出相より試験液をサンプリングし、適当に希釈したのち分光光度計により、アセトアミノフェンの放出量を時間を追って求めた。その結果を第1図に示す。

第1図より、明らかに本発明の組成物からのアセトアミノフェンの溶出性は改善されている。

試験例3

比較例機体2と、本発明の実施例2より得られた充填用組成物を、1カプセル当り400mgを含む軟カプセル剤とした。

この軟カプセル剤を各々2カプセル(アセトアミノフェン400mg)ずつビーグル犬に経口投与し、その利用率を比較した。

ビーグル犬は、1群2頭、2群のクロスオーバーとし、採血は、0, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 9, 12, 24時間で行い、液体クロマトグラフィー(島津製作所)を用いて血中アセトアミノフェン濃度を測定した。これらの結果を平均値で第3表に示す。

第3表

機 体	アセトアミノフェン		
	AUC ($\mu\text{g}\cdot\text{hr}/\text{ml}$)	C _{max} ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	T _{max} (hr)
比較例機体2	62.7	25.1	2
本発明の実施例2	76.7	37.5	1

第3表の結果、明らかに本発明の組成物は、アセトアミノフェンの利用率の低下を防止して

おり、本発明は有用である。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、軟カプセル充填用組成物からのアセトアミノフェンの溶出率を示したものであり、図中線1は本発明の実施例2により得られた組成物からのアセトアミノフェンの溶出率を示す。

図中線2は、比較例機体2により得られた組成物からのアセトアミノフェンの溶出率を示す。

